

AB

1/7/1

007847281

WPI Acc No: 1989-112393/198915

Medical sheet for application of injured human body - has
thrombin-fixed layer laminated to blood-clotting factor-XIII fixed layer
(J5 14.3.83)

Patent Assignee: UNITIKA LTD (NIRA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 89015306 | B | 19890316 | JP 81136025 | A | 19810828 | 198915 B |
| JP 58044057 | A | 19830314 | | | | 198915 |

Priority Applications (No Type Date): JP 81136025 A 19810828

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-------------|------|-----|----|----------|--------------|
| JP 89015306 | B | | 4 | | |

Abstract (Basic): JP 89015306 B

Medical sheet to be applied to injured part of human body comprises
a thrombin fixed layer with a blood-clotting factor XIII-fixed layer
laminated onto that layer. Each layer is made of monofilaments, fibres,
film or sponge.

USE - For hospitals and homes.

Derwent Class: B04; B07; D22; F07; P34

International Patent Class (Additional): A61L-015/03

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2005 Dialog, a Thomson business

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭58—44057

⑫ Int. Cl.³
A 61 L 15/00
A 61 F 13/00
A 61 L 15/03

識別記号

庁内整理番号
7033—4C
7033—4C
7033—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)3月14日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 創傷部治療用材料

⑮ 特 願 昭56—136025

⑯ 出 願 昭56(1981)8月28日

⑰ 発 明 者 阪本泉

京都市伏見区東奉行町1

⑱ 発 明 者 雲丹亀司

宇治市宇治琵琶16

⑲ 発 明 者 高木邦彦

宇治市宇治野神1—102

⑳ 出 願 人 ユニチカ株式会社

尼崎市東本町1丁目50番地

明 細 書

1. 発明の名称

創傷部治療用材料

2. 特許請求の範囲

(1) モノフィラメント、繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物からなる創傷部治療用材料において、トロンビンが固定化されている構造物と血液凝固第XIII因子が固定化されている構造物とが積層されていることを特徴とする長期間有効に創傷部における安定化フィブリンの生成を促進しうる創傷部治療用材料。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、切傷、擦傷等の傷口、火傷による創面、手術創面、体表面に生じた潰瘍、抜歯窩などの創傷部の治療に用いられる創傷部治療材料に関し、さらに詳しくは長期間有効に創傷部における安定化フィブリンの生成を促進しうる創傷部保護材料に関する。

切傷、擦傷などの傷口、手術創面、抜歯窩など

の創傷部に適用される治療用材料として、トロンビンを含むゼラチンスポンジ（米国特許2,558,395号、特公昭31-4644号）、変性ゼラチンスポンジの片面にトロンビンを含む未変性ゼラチンスポンジ層を積層したもの（特公昭49-46898号）などが公知である。ゼラチンに含まれるトロンビンは、創傷部のフィブリノーゲンに作用してフィブリン塊を形成させることにより止血を行なうのであるが、トロンビンにより生成するフィブリンは非安定化フィブリンと呼ばれ、酸、尿酸などに溶解し、プラスミン分解を受けやすいため、創傷部の治療が著しく遅れることが多い。

本出願人は、長期間有効に創傷面における安定化フィブリンの生成を促進しうる創傷部治療用材料を得るべく検討を重ねた結果、トロンビンと血液凝固第XIII因子（以下FXIIIと略記する。）の両者を共存させて固定化することにより長期間にわたりフィブリノーゲンより非安定化フィブリンを経て安定化フィブリンを生成させることができることを見出し、先に提案した（特

開昭55-58163号)。この創傷部治療用材料によれば、非安定化フィブリンにトロンビンの存在下にFXIIIが作用することによりフィブリン分子間に架橋が形成されて安定化フィブリンが生成し、この安定化フィブリンが創傷治癒に必要な場を提供するとともに、FXIIIが線維芽細胞の増殖を助長するので創傷部を有効に治癒することができる。しかも、この創傷部治療用材料においてはトロンビン及びFXIIIが固定化されているので、その安定化フィブリン形成能力は、経時的に徐々に低下することなく、長期間にわたりかなり高度に維持される。しかしながら、かかるが判明した。創傷部治療用材料の安定化フィブリン形成能力は

本発明者らは、かかる状況に鑑み、上記の創傷部治療用材料よりも安定化フィブリン形成能力(以下活性度という。)がさらに高められ、かつその活性度の経時的な低下が少ない創傷部治療材料を提供することを目的として引続き検討を重ねた結果、FXIIIとトロンビンをそれぞれ別々の構造体に固定化し、そのようにして得られた構造体同志を重ね合わせた積層物の方が、FXIIIとトロンビンの両者を共に固定化した構造体よりも活性度が高

- 3 -

ポリオレフィン、ジエンのポリマー、塩素化ポリオレフィン、N-ビニル化合物の重合体、芳香族ビニル化合物の重合体、ポリビニルアルコール及びその誘導体、不飽和アルデヒドの重合体、不飽和カルボン酸の重合体、不飽和カルボン酸エステルの重合体、不飽和カルボン酸無水物の重合体、不飽和ニトリルの重合体、不飽和カルボン酸アミドの重合体、ポリエーテル、シリコン樹脂、ポリウレタン、天然ゴムなど特開昭55-58163号公報に開示されているものを用いることができる。これらのなかでも創傷部に適応した後、これを除去する必要がないという利点から、たとえばコラーゲン、ゼラチン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸-乳酸共重合体、ポリグルタミン酸、アミロース、コハク酸アミロースなどの酸化アミロースなどの生体吸収物質、とくにゼラチン、コハク酸アミロースが好ましく用いられる。

本発明の創傷部治療用材料においては、上記のごとき構造体が少なくとも2層積層されていることが必要であり、さらに詳しくはトロンビンが固

く、しかも経時的な活性度の低下が少ないことを見出し本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、モノフィラメント、繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造体からなる創傷部治療用材料において、トロンビンが固定化されている構造体と血液凝固第XIII因子が固定化されている構造体とが積層されていることを特徴とする長期間有効に創傷部における安定化フィブリンの生成を促進しうる創傷部治療用材料である。

本発明における創傷部治療材料とは、モノフィラメント、綿、紙、不織布、織物、編物などの繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造体からなる治療用材料をいう。

本発明における構造体としては、染いこと、体液によつて膨潤し、創傷部と密着しうることなどからスポンジが好ましい。

本発明において構造体を構成する素材としては、たとえばセルローズ、セルロース誘導体、蛋白質、合成ポリアミノ酸、ポリエステル、ポリアミド、

- 4 -

固定化されている構造体とFXIIIが固定化されている構造体とが積層されていることが必要である。積層数は2層以上であれば何層でもよいが、製造面及び効果の面よりみて2層又は3層が好ましい。とくに、FXIIIが固定化された構造体の両側にトロンビンが固定化された構造体を積層した3層構造のものが効果が優れているので好ましい。

本発明に用いるトロンビンは、フィブリノーゲンをフィブリンに転化することができる蛋白分解酵素である。トロンビンは、人、牛、豚などの血液より分離されるが、人の創傷部に適用する場合には人トロンビンを用いるのが好ましい。

本発明に用いるFXIIIはフィブリン安定化因子と呼ばれ、非安定化フィブリンに直接作用し、フィブリン分子間のイソペプチド結合の生成に関与する因子である。FXIIIは人、牛などの血液あるいは胎盤より分離されるが、人の創傷部に適用する場合には人由来のFXIIIを用いるのが好ましい。

トロンビン又はFXIIIはモノフィラメント、繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する

- 5 -

- 6 -

構造物に結合させるか、又は吸着させることにより固定化することができる。トロンビン又はFXIIIを創傷部治療用材料を構成する構造物に結合させるには、たとえば共有結合法や、イオン結合法を採用することができるし、また吸着させるには、同じく物理的吸着法や包括法を採用することができる。包括法はトロンビン又はFXIIIをゲルの微細な格子の中に包み込んで脱離できないようにする方法であり、とくにコラーゲン、ゼラチン、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸-乳酸共重合体、ポリグルタミン酸、アミロースなどの吸着性物質に固定化する場合に適用している。固定化に際しては特開昭55-58163号公報に記載の方法などの公知の方法を採用することができる。

本発明の創傷部治療用材料を製造するには、前記のごとき構造物にトロンビン又はFXIIIを固定化したのち、好ましくは凍結乾燥して溶媒等を十分除去し、ついで得られたそれぞれの固定化物を積層すればよい。固定化物を積層するには公知のいかなる方法を採用してもよいが、腐蝕剤を用いて

- 7 -

は、溶解活性を抑制することによりフィブリンの生成を促進することができる。アンチプラスミンとしては、たとえばウシの肺臓より抽出されるアプロタニン、微生物の培養液から分離されるベプスタチン、ロイペプシン、アンチパイン、キモスタチンなどの天然物質、ε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、メシル酸ガベキサートがあげられるが、特にε-アミノカプロン酸、トラネキサム酸が好適に用いられる。

本発明の創傷部治療用材料は著しく優れた活性度を有し、しかも保存中や使用中における活性度の低下が少ないという特徴を有する。したがって、本発明の創傷部治療用材料は、切傷、擦傷などの傷口、手術創面、抜歯窩などの創傷部に適用され長期間有効に創傷部の早期治癒、癒合不全の防止などに著しい効果を発現する。

次に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。なお、トロンビンとしては、株式会社ミドリ十字の人血漿トロンビンをFXIIIとしてはベリングベルケ社の胎盤由来のFXIII濃縮乾燥製剤を

たとえば点接層、面接層などを行なう方法が好ましく採用できる。また、本発明の創傷部治療用材料を製造するには上記のごとき方法のほかに、まず構造物に加工する前の素材そのものにトロンビン又はFXIIIを固定化し、しかるのちトロンビン又はFXIIIが固定化された素材を構造物に加工し、次いでこれらの構造物を積層することによつても製造することができる。

本発明の創傷部治療用材料の製造に際しては、FXIIIの活性化に参与するカルシウムイオンを固定化することができる。さらに、本発明の創傷部治療用材料の製造に際しては、必要に応じてトロンビン又はFXIIIとともにアンチプラスミン剤、殺菌剤、抗生物質、ホルモンなどの医薬品を構造物に固定化することができる。アンチプラスミンはフィブリン溶解酵素であるプラスミンの阻害剤であり、したがってプラスミンを阻害することによりフィブリン溶解活性（すなわち溶解活性）を抑制する。したがってトロンビン又はFXIIIとともにアンチプラスミンが固定化された創傷部治療用材料

- 8 -

を用いた。FXIII製剤は1バイアルあたり新鮮人血漿250μlに相当するFXIII活性を有し、トロンビン製剤は1バイアルあたり新鮮人血漿500μlに相当するトロンビン活性を有する。

また、FXIIIの活性度測定は次のようにして行なつた。すなわち、創傷部治療用材料を所定の大きさの立方体に裁断し、同容積の生理食塩水で37℃にて15分インキュベートし、固定化物を抽出し、抽液より希釈比1/1、1/5、1/10、1/20、1/40の希釈系列を作成し、おのおのその50μlずつを採取し、その採取液に0.025mol/lに調整した塩化カルシウム水溶液と1.9wt%に調整したカオリン水懸濁液（カオリン：石津製薬製Extra Pure）との等容量混合溶液100μlを加え、さらにFXIIIを含んでいないフィブリンノーゲン（Bovine TYPE 4、第1化学薬品調製）の1.3wt%生理食塩水溶液10μlを加え、ついで得られた混合液を37℃にて10分間インキュベートした後、5wt%モノクロル酢酸生体食塩水溶液を3μl添加し37℃にて2分間インキュベートしたときに生成する不溶性クロゲットを観察し

- 9 -

-10-

不溶性クロゲットの存在する希釈比の逆数をもつて活性度とした。

実施例 1。比較例 1。

山之内製薬株式会社製のゼラチンスポンジ（5cm×2.5cm×0.5cm）1枚をFXIII水溶液（FXIII 1バイアルを水 5 ml に溶解）に、他の 1 枚をトロンビン水溶液（トロンビン 1 バイアルを水 5 ml に溶解）に室温にて 5 分間浸漬した後、20 時間 -30℃にて凍結乾燥した。~~乾燥した。~~乾燥された 2 枚のスポンジを、濃厚ゼラチン水溶液を 1 枚のスポンジの片面にはけぬりし、2 枚を重ねることにより張り合わせた。その後、再び -30℃にて凍結乾燥を 5 時間行なった。得られた材料は二つに分け、一方を 7℃の空气中に、他のものを 7℃の乾燥窒素中に保存した。

比較のために上記のものと同じゼラチンスポンジ 1 枚を FXIII とトロンビンの混合水溶液（FXIII 1/2 バイアルを 3 ml の水に、トロンビン 1/2 バイアルを 2 ml の水に溶解した後、両者を混合したもの）に室温にて 5 分間浸漬した後、20 時間 -30℃にて

凍結乾燥した。得られた材料は上記の場合と同様に 7℃の空气中と 7℃の乾燥窒素中に保存した。

実施例 1 と比較例 1 で得られた材料は 1 cm 立方に裁断し、活性度テストに供した。結果は表 1 の通りであつた。なお、両材料共に単位体積あたりに固定化された FXIII とトロンビンの量は等しかつた。

表 1

| 材 料 | 保存条件 | 活 性 度 | | | | |
|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| | | 調製直後 | 2週間後 | 1か月後 | 3か月後 | 6か月後 |
| 実施例 1 | 空 気 中 | > 40 | > 40 | > 40 | 40 | 40 |
| | 乾燥窒素中 | > 40 | > 40 | > 40 | > 40 | > 40 |
| 比較例 1 | 空 気 中 | 10 | 5 | 5 | 5 | 1 |
| | 乾燥窒素中 | 10 | 10 | 10 | 5 | 5 |

表 1 の結果から明らかなように実施例のものは比較例のものに比べて調製直後の活性度が著しく優れており、しかも保存安定性にも優れている。とくに空气中に保存した場合には実施例のものが優れた安定性を示すのに対し、比較例のものでは、その低下が大きい。

-11-

-12-

実施例 2。比較例 2

ゼラチンスポンジの代わりに、ポットより分離精製されたでんぷんを水酸化ナトリウム水溶液中で無水コハク酸と反応させ、生成した沈殿をろ過、透析し、凍結乾燥、架橋を行なつて得たコハク酸アミローススポンジ（5cm×2.5cm×0.5cm）を用いた。他は実施例 1、比較例 1 と全く同様にして材料を得、得られた材料について実施例 1 と同じ活性度テストを行なつた。

得られた結果は実施例 1、比較例 1 と同様の傾向を示し、調製直後の活性度は、実施例 2 が 40 以上であるのに対し比較例 2 は活性度 10 であり、また保存安定性も実施例 2 のものの方が著しく優れていた。

特許出願人 ユニチカ株式会社

手 続 補 正 書（自発）

昭和 57 年 10 月 19 日



特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

特願昭 56-136025 号

2. 発明の名称

創傷部治療用材料

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 尼崎市東本町 1 丁目 6 番地

名 称 (450) ユニチカ株式会社

代表者 平 田 豊

通 路 先

〒541

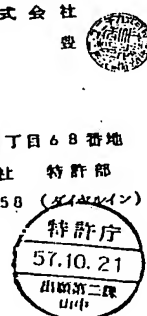
住 所 大阪市東区北久太郎町 4 丁目 6 番地

名 称 ユニチカ株式会社 特許部

電話 06-281-5250 (ダイヤルイン)

4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



-13-

-318-

- 1 -

5. 補正の内容

- (1) 明細書第8頁第13行～第14行の「アンチ
プラスミン剤、…などの医薬品」を「殺菌剤、
抗生物質、ホルモンなどの医薬品、アルブミ
ン、 α_1 -アンチプラスミン、 α_1 -マクログロ
ブリンなどのプロテアーゼインヒビター、セ
ルプラスミン、ハプトグロブリン、コーレ
ドインソルブルグロブリンなどの血しょうた
ん白、ファイブロネクチンなど」と訂正する。
- (2) 同書第10頁第14行～第16行の「さらに
FXIIIを含んでいないファイブリノーゲン
(Bovine TYPE 4, 第1化学薬品株式会社製)」を「フイ
ブリノーゲン(ヒューマンプラズマ、ミドリ
十字株式会社製)」と訂正する。
- (3) 同書第10頁第20行及び第11頁第1行の
「クロケット」を「クロット」と訂正する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.